

· 综述 ·

反复呼吸道感染儿童 T 细胞免疫状态
及中西医结合治疗进展刘利军* 李美珠[△] 钱瑞琴[△]

反复呼吸道感染(RRTI)是儿童常见疾病之一,其确切发病机制尚不完全清楚,目前认为是多种因素综合作用的结果,免疫功能低下被认为是 RRTI 发病的主要原因之一⁽¹⁾。国内外研究表明体液免疫异常在 RRTI 患儿中比例明显增加^(2,3);近年发现 RRTI 患儿同时存在 T 细胞免疫功能紊乱⁽⁴⁾,认为 RRTI 患儿体液免疫异常是由于 T 细胞及细胞因子调节异常所致^(3,5)。随着对 T 细胞、细胞因子及受体与 B 细胞之间相互作用的深入认识,RRTI 患儿 T 细胞免疫状态是近年来国内外学者研究的热点。

在 RRTI 防治方面,西医药物种类较多,发展较快,临床应用取得了一定疗效。中医使用调和营卫固表、健脾益气、补气益肾等治则取得了较好的疗效⁽⁶⁾。进一步研究其发病机制,进行中西医结合治疗,必将为防治本病开辟一条更为有效的途径。

1 体液免疫异常与 RRTI

大量研究表明 RRTI 患儿大多存在体液免疫的异常,最常见的是 IgA 或 IgG 亚型的部分缺乏。有人报道在 267 例 RRTI 患儿中发现至少有一种免疫球蛋白(Ig)或其亚型部分缺乏者共 154 例(占 58%),IgA 部分缺乏 88 例(占 33%)⁽⁷⁾。蒋利平⁽⁸⁾在 70 例 RRTI 中检出 IgG 亚型部分缺乏 19 例(占 27.1%)。Herrnry G 等⁽³⁾在 76 例 RRTI 中检出至少一种 Ig 或其亚型缺乏 37 例(占 48%),但没有一例是完全缺乏。体液免疫异常易患 RRTI 与 IgG 缺乏有关,各种 IgG 亚型分别为不同抗原的抗体成分,IgG₁ 和 IgG₃ 为蛋白质抗原的主要抗体成分,IgG₂ 和 IgG₄ 为多糖类抗原的主要抗体成分,一旦有 IgG 亚型缺乏,便易患相应病原体引起的感染。

Ig 缺乏可能是 Ig 型转换过程中调节障碍所致,它们的重链基因分别在 14 号染色体上顺序排列。有人推测 Ig 缺乏是由于 T 细胞部分功能失调对 Ig 型转换不良影响所致⁽⁸⁾,基因缺乏或突变会产生相应 Ig 的完

全缺如⁽⁹⁾,而临床发现 RRTI 多为 Ig 水平下降,并非完全缺如,故 RRTI 患儿 T 细胞免疫状态的研究引起人们重视。

2 T 细胞亚群、细胞因子及受体与 RRTI

国内外大量研究表明 RRTI 存在 T 细胞亚群比例失衡的表现。潘光珍等⁽¹⁰⁾报道 30 例 RRTI 中,CD₄⁺降低与健康儿童相比有显著性差异。邱澄等⁽¹¹⁾在 32 例 RRTI 中发现有 CD₃⁺、CD₄⁺降低,CD₈⁺升高,CD₄⁺/CD₈⁺比值降低。Herrnry G 等⁽³⁾报道 76 例 RRTI 中免疫成熟辅助 T 细胞、CD₄⁺、CD₂₉⁺与对照组无显著差异,而 CD₈⁺比例升高与对照组相比有统计学意义。

细胞因子作为细胞间信息交流的“语言”,参与免疫应答及免疫调节的全过程。国内研究发现 RRTI 患儿 T 淋巴细胞分泌的白细胞介素(IL-2、IL-4、IL-6)活性降低^(12,13)。RRTI 血清可溶性白介素 2 受体(SIL-2R)发作期明显升高,恢复期可转为正常^(2,14)。而 Herrnry G 等⁽³⁾报道 RRTI 患儿 IL-4 活性比健康儿明显升高。

3 T 细胞对 B 细胞发育和 Ig 合成的调节

B 细胞接受抗原刺激后,若无 T 细胞的辅助,则完全不能实现其免疫应答,这类抗原称 T 细胞依赖性抗原。有些抗原在无 T 细胞辅助时,虽能活化 B 细胞,但其分化常不完全,即不能充分完成 Ig 的转换过程,只有在 T 细胞辅助下,才能最终激发 B 细胞分化为产生 Ig 的浆细胞⁽⁵⁾。T 细胞对 B 细胞分化和发育的调节是通过两种途径来完成的:(1)T 细胞直接与 B 细胞接触;(2)通过 T 细胞分泌的淋巴因子作用于 B 细胞。现在认为后者是较为重要的调节途径。

抗原被抗原提呈细胞(APC)吞噬、消化、提纯并以适当浓度表达在细胞膜上,纯化的抗原与 T 细胞膜上的组织相容性复合体(MHC)-CD₃ 复合物结合,将抗原信息传递给 T 细胞内,促使其产生一系列淋巴因子。正是这些淋巴因子在调节 B 细胞活化、增殖和分化的过程中起着重要的作用。

4 RRTI 的西医治疗

北京医科大学第三医院儿科(北京 100083);* 现在包头钢铁公司第三医院儿科(内蒙古 014010);[△]导师

RRTI 患儿存在着不同程度的细胞免疫、体液免疫功能异常,特别是 T 细胞免疫功能紊乱,可导致 B 细胞功能障碍,引起 Ig 及其亚类的部分缺乏。多年来许多学者在 RRTI 的治疗方面做了大量工作,取得了一定的效果。

4.1 灭活卡介苗(死卡)及具有免疫活性的细菌提取物 死卡接种是较早用于 RRTI 治疗的方法之一,章继弘等^[15]用死卡和卡慢舒联合防治小儿 RRTI 102 例,结果显效 61.8%,有效 19.6%,总有效率 81.4%。后来从呼吸道常见感染细菌中提取具有免疫活性的物质,用于 RRTI 的防治,除了具有特异的免疫刺激作用外,还具有刺激非特异免疫的作用,促进机体的自然防卫机能。克雷白杆菌提取物必思添,肺炎球菌提取物卡慢舒,临床应用取得较好效果。OM-85BV 是呼吸道感染常见 8 种细菌具有免疫活性的提取物制剂,口服治疗 RRTI 可减少感染发作次数和急性感染发作的程度^[16]。对 RRTI 患儿预防接种方法的研究尚在进行中,由于 RRTI 大多存在 Ig 及其亚类的部分缺乏,这部分患者对接种后抗体产生能力差,血清抗体不升高或升高不明显,效果不太理想,近来研究表明可望通过改进接种成分获得满意效果^[17]。

4.2 胸腺素 胸腺素是从小牛、羊或猪胸腺中提取的可溶性多肽,可促进 T 细胞分化、成熟,从而增加机体的细胞免疫功能。Fiocchi A 等^[18]用胸腺素口服治疗 RRTI 患儿,发现感染次数明显减少,唾液中 IgA 含量增加,戴仲东等^[19]用胸腺素治疗 RRTI 60 例,疗效(显效 51.5%,有效 33.3%)明显优于对照组。

4.3 左旋咪唑 梁明等^[20]用左旋咪唑口服治疗 RRTI 共 48 例,总有效率 89.6%,左旋咪唑涂布剂使用简便,安全,更适用于小儿。

5 RRTI 的中医及中西医结合治疗

中医理论认为小儿易发生 RRTI,是因为小儿气血未充,肌肤柔脆,腠理稀疏,风寒所触,营卫受病(伤寒学说);或认为温邪上受,自口鼻而入,首先犯肺,逆传心包(温病学说)。在治则上,调和营卫固表、健脾益气、沉疾则补气益肾^[6]。中医从整体观念出发,采用上述理论治则,取得了可喜的效果。

5.1 调和营卫固表 马融等^[21]用防感合剂(黄芪桂枝五物汤加味)对 131 例 RRTI 患儿进行治疗,同时设左旋咪唑和空白对照组,服药 2 个月,停药 1 个月后进行复查。结果治疗组显效 66.2%,有效 31.4%;左旋咪唑组显效 56.7%,有效 30%,两组相比,疗效有显著性差异;空白对照组显效 6.7%,有效 20%,与前两组比较差异非常显著。张宪军^[22]用加味玉屏风散

治疗 RRTI 患儿 53 例,左旋咪唑对照 47 例,疗程 2 个月,追踪观察 6 个月,结果总有效率治疗组(94.3%),明显优于对照组(80.9%, $P < 0.05$)。

5.2 健脾益气 温振英等^[23]用健脾益气糖浆治疗 RRTI 266 例,治疗 3 个月后定期随访 3 个月者 190 例,结果近期治愈 47.4%,显效 27.9%,有效 27.7%;治疗后免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 有不同程度恢复。李君芳等^[24]用健脾益气方为治疗组,转移因子肌肉注射为对照组(各 51 例)治疗 3 个月,结果总有效率健脾组(92.1%)优于对照组(72.0%)。

5.3 补气益肾 张湘屏等^[25]用益气健身合剂治疗 RRTI 患儿 305 例,另 35 例用玉屏风散作为对照组,结果总有效率治疗组为 95.1%,对照组为 67.6%,两组相比具有显著性差异。武守恭等^[26]用地黄丸治疗 RRTI 60 例,平均服药 61.6 天,结果总有效率为 95%,治疗后体液免疫未见明显变化,但 T 细胞免疫水平明显升高。

5.4 中西医结合治疗 褚东宁等^[27]选用玉屏风口服液和杞菊地黄口服液再加死卡接触治疗 RRTI 患儿 56 例,健康儿 40 例,结果 RRTI 患儿唾液 SIgA 明显低于健康儿($P < 0.01$),其中有哮喘史的 RRTI 患儿治疗后免疫指标(SIgA、PPD 和 PHA 皮试)有显著改善。

总之,儿童 RRTI 发病率高,疾病反复迁延,严重影响小儿正常生长和发育,给患儿及家长带来沉重的心理和精神负担,深入研究其发病机制,广泛开发应用中医药,进行中西医结合治疗,必将为防治本病开辟一条更为有效的新途径。

参 考 文 献

- 冯益真.实用小儿呼吸病学.北京:北京医科大学、协和医科大学联合出版社,1995:207.
- Giantonio C, Enrico A, Stefano C, et al. Neutrophil function and humoral immunity in children with recurrent infections of the lower respiratory tract and chronic bronchial suppurative. *Ann Allergy* 1989;63:213-218.
- Herrnry G, Bluss S, Valenski R, et al. Cell-mediated immune status of children with recurrent infection. *J Pediatr* 1995;126(4):530-536.
- Wiedermann D, Lokaj J. Immunorestitution in children with recurrent respiratory infection treated with isoprinosine. *Int J Immunopharm* 1997;(8):947.
- 杨锡强,沈 锦. T 细胞功能缺陷所致的免疫球蛋白缺乏症. 国外医学儿科分册 1990;(5):228.
- 张梓荆. 小儿反复呼吸道感染治疗近况. 中国中西医结合杂志

- 志 1996;16(9):571—574.
7. Gross S, Blass M, Merrod G. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992;121(4):512—522.
 8. Jiang LP, Yang XQ, Li CR, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency in children with recurrent respiratory tract infections. *Chinese Medical Journal* 1991;104(2):119—123.
 9. Smith T, Morris E, Baw R. IgG Subclass in nonallergic children with chronic chest symptoms. *J Pediatr* 1984;105:896.
 10. 潘光珍, 贺国庆, 方平, 等. 反复呼吸道感染患儿 T 细胞亚群的研究. *上海医学* 1994;17(12):722.
 11. 邱澄, 尤利平, 金琴, 等. 反复呼吸道感染患儿外周血 T 细胞亚群的变化. *实用儿科临床杂志* 1992;7(4):176—177.
 12. 涂文伟, 杨锡强, 王莉佳, 等. 反复呼吸道感染儿童细胞因子活性观察. *实用儿科临床杂志* 1992;7(5):252—253.
 13. 赵善瑞, 赵学良, 莫秀芬, 等. 反复呼吸道感染小儿 IL-2 活性测定及其 PHA 皮试的关系. *中国免疫学杂志* 1991;7(3):183.
 14. 赖丽霖, 董永绥, 杨渝珍. 反复下呼吸道感染患儿红细胞免疫功能 and SIL-2R 测定. *中国实用儿科杂志* 1993;8(4):220—222.
 15. 章继弘. 灭活卡介苗和卡慢舒联合防治小儿反复呼吸道感染 102 例报告. *临床儿科杂志* 1995;13(5):335.
 16. Emmerich B, Pachmann K, Milatiric D, et al. Influence of OM-85BV on different humoral and cellular immune defense mechanisms of the respiratory tract. *Respiration* 1992;59 (Suppl3):19—23.
 17. Lieke S, Ger R, Ann T, et al. Immunoglobulin isotype-specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *pediatr Res* 1995;37(6):812—819.
 18. Fiocchi A, Borella E, Iva E, et al. A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivative (thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections. *Thymus* 1986;8:331—339.
 19. 戴仲东, 卢竞, 张梓荆, 等. 胸腺肽治疗反复呼吸道感染的研究. *中华儿科杂志* 1993;31(6):353.
 20. 梁明, 张艳琴, 李红芬. 左旋咪唑预防复发性呼吸道感染 48 例观察. *中华儿科杂志* 1980;18(2):114.
 21. 马融, 王萍芬, 郭飞梅, 等. 防感合剂防治小儿反复呼吸道感染的临床研究. *中西医结合杂志* 1991;11(10):592—594.
 22. 张宪军. 加味玉屏风散防治小儿反复呼吸道感染. *中西医结合杂志* 1991;11(10):619.
 23. 温振英, 金敬善. 培土生金法防治呼吸道易感儿的观察. *中西医结合杂志* 1987;7(1):34—37.
 24. 李君芳, 邹治文. 健脾益气方对反复呼吸道感染患儿的临床和实验研究. *中国中西医结合杂志* 1993;13(10):594—596.
 25. 张湘屏, 邢向晖, 马云汉, 等. 益肺健身合剂防治小儿反复呼吸道感染的临床与实验研究. *中国中西医结合杂志* 1993;13(1):23—26.
 26. 武守恭, 江琪, 季小梅. 地黄丸治疗小儿反复呼吸道感染的临床观察. *中国中西医结合杂志* 1992;12(3):168.
 27. 褚东宁, 韩莉萍, 王旭, 等. 反复呼吸道感染患儿治疗前后免疫功能测定. *浙江医学* 1995;17(1):27—28.

(收稿:1997-07-02 修回:1998-01-05)

征 订 启 事

▲《中级医刊》杂志是卫生部主管,由人民卫生出版社主办,主要读者对象是中级医务人员,兼顾高级医务人员的需要。主要栏目设有:讲座、专题笔谈、综述、临床撷萃、论著与经验交流、急症与急救、误诊误治教训、思考病案、病案讨论、中医、中西医结合、基础与临床、药物与临床、检验与临床、影像与临床、基层医生园地、手术意外处理、期刊文摘、医学信息、医疗纠纷防范与处理、医学英语园地、信息桥;本刊 1999 年起更名为《中国医刊》;本刊为月刊,16 开本,64 页,每月 15 日出版,每期定价 4.50 元。1999 年仍以原刊名、原邮发代号 2—49 征订,各地邮局均可订阅。地址:北京市方庄小区芳群园三区 3 号人民卫生出版社内(邮政编码 100078),电话:(010)67653157。

▲《中国农村医学》杂志是卫生部主管,由中国农村卫生协会、人民卫生出版社主办。主要读者对象是基层医务人员,兼顾农村、部队、厂矿医院医务工作者及城镇个体开业医生的需要。主要栏目设有:讲座、专题笔谈、概述、名医临床荟萃、论著与经验交流、查房札记、急症与急救、基层实验室、医学影像与临床、误诊误治教训、医疗纠纷防范与处理、请您会诊、期刊文摘、新技术介绍、名词解释、问题解答、外科基本功、基层医生基础与临床千题解、常用中药功用鉴别、国外医学信息、信息桥、个案报道。本刊 1999 年起更名为《中国临床医生》;本刊为月刊,16 开本,64 页,每月 25 日出版,每期定价 4.00 元。1999 年仍以原刊名、原邮发代号 2—48 征订。各地邮局均可订阅。地址:北京市方庄小区芳群园三区 3 号,人民卫生出版社内(邮政编码 100078),电话:(010)67653157。